

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ *IN VIVO* ПОД ВЛИЯНИЕМ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 4082 группы

направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»

Института физики

Юсуповой Муниры Умаралиевны

Научный руководитель

профессор, д. ф.-м. наук.,



подпись, дата

Генина Э. А.

Зав. кафедрой

профессор, д. ф.-м. наук



подпись, дата

Тучин В.В.

Саратов 2021

Введение

Одним из направлений современной биомедицинской оптики является развитие методов зондирования биотканей излучением видимого и ближнего инфракрасного (ИК) диапазонов, позволяющих осуществить визуализацию их структуры. Подобный интерес связан с возможностью разработки и развития биологически безопасной многофункциональной диагностики биотканей [1].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) широко используется для визуализации распределения частиц в биологических тканях. Однако глубина доставки излучения необходимой интенсивности ограничена рассеивающей способностью биотканей, рассеяние также является причиной снижения контраста и пространственного разрешения [2]. Управление оптическими характеристиками биотканей является одним из перспективных методов решения данной проблемы [3].

Простым и удобным методом повышения глубины детектирования и улучшения визуализации неоднородностей в биотканях, в том числе областей локализации частиц, с помощью ОКТ является оптическое просветление биоткани. Оптическими свойствами биотканей можно достаточно эффективно управлять, используя для этого гиперосмотические иммерсионные жидкости, называемые оптическими просветляющими агентами (ОПА) [4]. Кроме того, ОПА могут играть роль усилителей проникновения частиц через кожу и в нее.

Иммерсионное оптическое просветление основано на снижении рассеяния биоткани за счет согласования показателей преломления ее компонентов при введении во внутритканевое пространство биосовместимых жидкостей с достаточно высоким показателем преломления.

В настоящее время большинство существующих методов используют для оптического зондирования биотканей так называемое окно прозрачности в диапазоне длин волн от 650 до 1200 нм. Свет видимого и ближнего инфракрасного диапазона длин волн является безопасным при малых уровнях плотности

излучения, человеческий организм хорошо адаптирован к этому виду излучения, человеческий организм хорошо адаптирован к этому виду излучения. Свет этого диапазона длин волн хорошо проникает в биологическую ткань и, взаимодействуя с различными структурными и динамическими компонентами тканей, несет информацию о структурных и динамических изменениях, происходящих в тканях при различных заболеваниях. Такие хорошо известные в физике явления, как поглощение, дифракция, интерференция, флуоресценция, а также упругое, квазиупругое и молекулярное рассеяние, наблюдаются в биологических средах и являются источниками информации о патологических процессах.

Целью бакалаврской работы является разработка эффективного способа повышения оптического просветления кожи человека *in vivo*.

Задачами выполняемой работы являются:

- Измерение оптической глубины зондирования кожи человека *in vivo* с помощью ОКТ;
- Исследование влияния олеиновой кислоты (ОК) и гиалуроновой кислоты (ГК) как усилителей проницаемости эпидермиса на оптическое просветление кожи человека *in vivo* с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ-400);
- Оценка эффективности использования двухкомпонентных ОПА, включающих смеси ОК/ПЭГ-400 и ГК/ПЭГ-400.

Структура дипломной работы

Дипломная работа включает в себя краткий обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и список литературы. Работа представлена на 47 страницах. Содержит 12 рисунков, 2 таблицы и 60 источников.

Основное содержание работы

Поскольку оптические технологии имеют быстрое и продуктивное развитие, оптические методы диагностики, мониторинга и лечения широко вошли в употребление в медицине и косметологии. Оптические методы обеспечивают безопасный и неинвазивный мониторинг биологических тканей и жидкостей, эффективную и целенаправленную хирургию, является информативным диагностическим аппаратом. Тем не менее, дальнейшее развитие оптических технологий часто ограничено высоким рассеянием света в биологических тканях. Сильное рассеяние света обусловлено различными показателями преломления: клеточные органеллы, волокна, межклеточная жидкость.

Оптическое просветление биотканей основано на согласовании показателей преломления рассеивателей (коллагеновых и эластиновых волокон, клеток и клеточных отсеков) и мелких частиц (межклеточной жидкости и/или цитоплазмы) ткани и крови под воздействием экзогенного ОПА. Технология оптического просветления позволяет эффективно контролировать оптические свойства тканей и крови. Такой контроль приводит к существенному уменьшению рассеивания, и, следовательно, вызывает гораздо более высокий коэффициент пропускания (оптическое просветление), появление большого количества слабо рассеянных фотонов и баллистических фотонов, позволяющих успешно применять различные методы диагностики и терапии, и точной лазерной хирургий.

С оптической точки зрения кожа представляет собой поглощающую среду с ярко выраженными рассеивающими свойствами. Основными компонентами, определяющими поглощение свойства кожи в видимом ближнем инфракрасном (ИК) спектральных диапазонах, являются меланин и липиды, содержащиеся в эпидермисе, а также гемоглобин крови, содержащейся в верхнем и нижнем сосудистом сплетении. Поглощение жировой ткани определяется поглощением липидов, воды и β -каротина. Рассеяние определяется фиброзной структурой дермы кожи, хотя определенный вклад в светорассеяние вносит и эпидермис, основными рассеивателями в котором являются митохондрии клеток [5, 6]. Для дермы реальное

рассеяние света происходит на коллагеновых волокнах, образующих ее структуру, в узлах, образованных сплетением отдельных волокон.

Есть несколько основных механизмов ослабления светорассеяния просветляющими агентами: выборочное обезвоживание тканей; частичная замена межклеточной жидкости на иммерсионный раствор; и структурная модификация или диссоциация коллагена. Первые два процесса, в основном, вызывают согласование показателей преломления рассеивающих тканей и цитоплазмы и/или межклеточной жидкости.

Материалы и методы

Было изучено влияние нескольких комбинаций иммерсионных агентов на эффективность оптического просветления кожи человека *in vivo*. В качестве иммерсионных агентов были использованы: 1) смесь олеиновой кислоты (ОК) (Radiacid® 0212, Oleon, Бельгия) и полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) (Sigma-Aldrich, США) в объёмном соотношении 20%/80%; 2) смесь водного раствора гиалуроновой кислоты (ГК) с концентрацией 36 г/л (Эвалар, Россия) и ПЭГ-400 в соотношении 20%/80%.

Для визуализации кожи использовался оптический когерентный томограф (ОКТ) Thorlabs OCP930R 022 (Thorlabs, США) с центральной длиной волны источника излучения 930 ± 5 нм. Ширина спектральной полосы ОКТ на полувысоте составляла 100 ± 5 нм, выходная мощность – 2 мВт, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм, пространственное разрешение системы по глубине – 6.2 мкм, поперечное разрешение – 9.6 мкм на воздухе и длина области сканирования 2 мм. (рисунок 1).



Рисунок 1. Оптический когерентный томограф Thorlabs OCP930R 022.

Измерения проводились на участке кожи тыльной стороны ладони четырех добровольцев (двое мужчин и две женщины в возрасте от 19 до 24 лет). Все добровольцы имели II фототип кожи согласно классификационной шкале Фицпатрика [7]. Мониторинг состояния кожи проводился в начальный момент времени, после дермабразии, а также после нанесения оптического просветляющего агента в течение 90 мин через каждые 5 мин.

Методика обработки полученных данных

На основании ОКТ-изображений кожи рассчитывалась оптическая глубина зондирования (рисунок 2 и 3). Данная величина, измеренная на А-сканах полученных ОКТ изображений, представляет собой расстояние между пиком интенсивности, соответствующим поверхности кожи, и областью, где полезный сигнал от глубоко расположенных слоёв кожи переходит в фоновый шум (соотношение сигнал-шум становится равным 1.1).

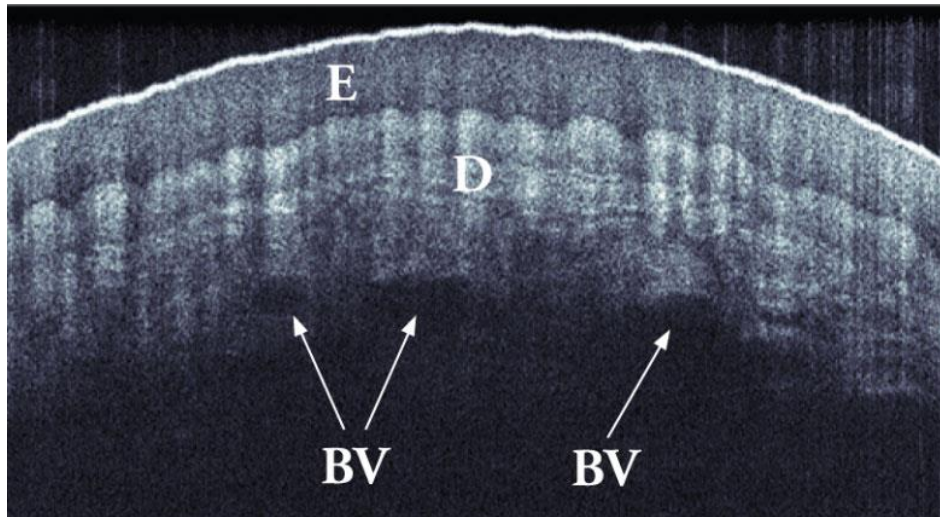


Рисунок 2. – ОКТ скан эпидермиса: E – эпидермис; D – дерма; BV – кровеносный сосуд.

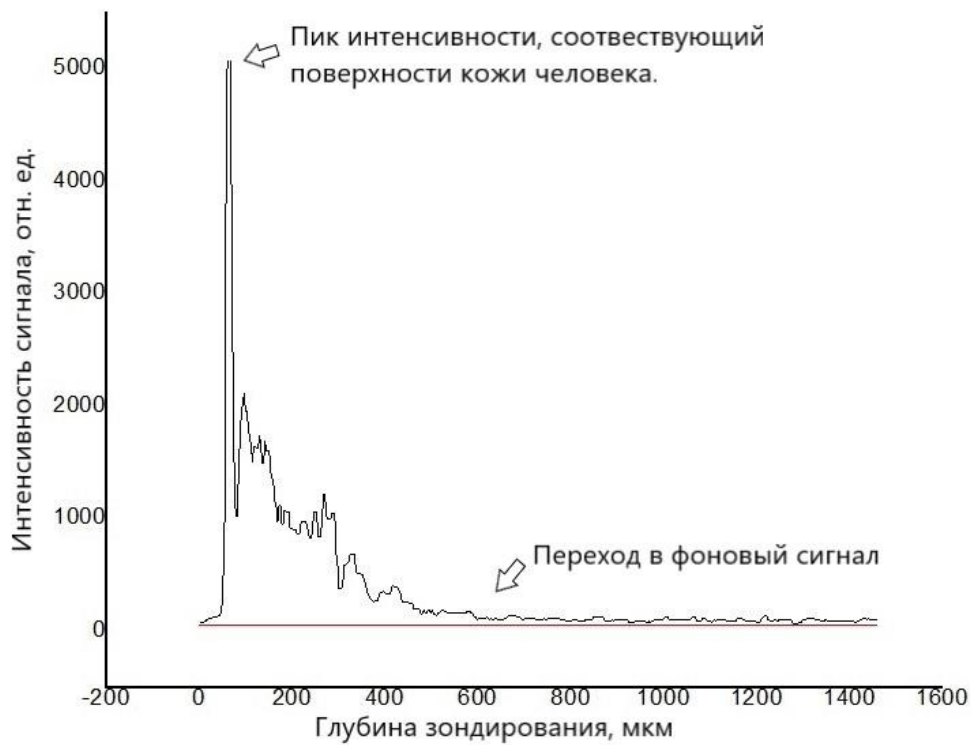


Рисунок 3. – Нахождение ОГЗ.

Относительное изменение ОГЗ частиц рассчитывалось как

$$RC_{OPD} = \frac{z_2}{z_1}, (1)$$

Где z_2 и z_1 – значения ОГЗ после и до ОП ткани, соответственно.

Экспериментальные данные аппроксимация производилась с помощью экспоненциальных зависимостей для ОК/ПЭГ-400 и ГК/ПЭГ-400, соответственно:

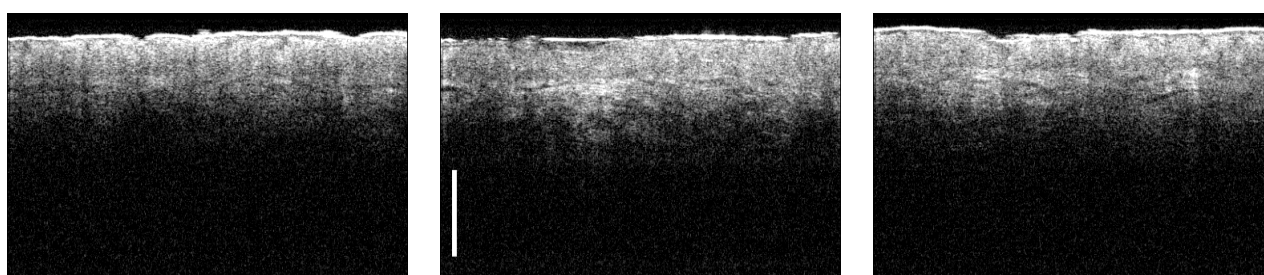
$$y = A_1 \exp\left(\frac{t}{\tau_1}\right) + A_2 \exp\left(\frac{t}{\tau_2}\right) + A_3 \left(-\frac{t}{\tau_3}\right) + y_0, (2)$$

$$y = A \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) + y_0, (3)$$

Где $A_{1,2,3}$ соответствуют константам аппроксимации, $\tau_{1,2,3}$ – характеристическое время процесса оптического просветления, мин, y_0 – конечное значение параметра, мкм. Для верхней кривой $\tau_1 = 0.01$, $\tau_2 = 20.2$, $\tau_3 = 21.1$, $y_0 = 617 \pm 49$. Для нижней кривой $\tau = 15.2$, $y_0 = 551 \pm 5$.

Результаты и обсуждение

На рисунках 4 и 5 показаны ОКТ-изображения участков кожи до оптического просветления, спустя 20 и 90 минут после начала мониторинга при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 и смеси ГК/ПЭГ-400, соответственно.



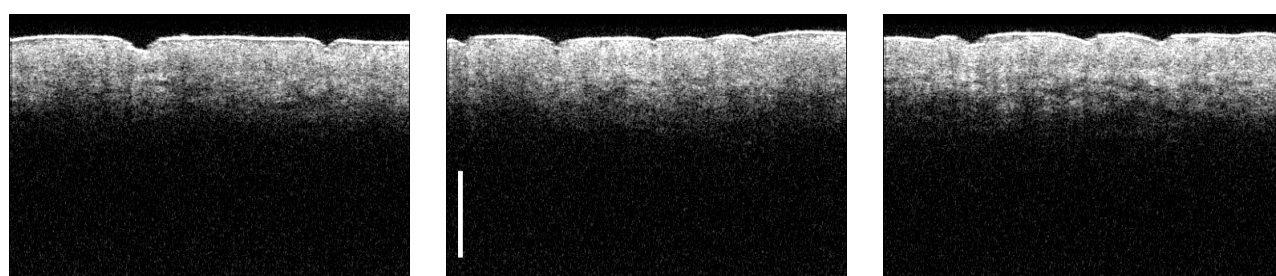
а

б

в

Рисунок 4 - ОКТ-изображения участка кожи человека in vivo: а) до обработки и нанесения смеси ОК и ПЭГ-400 в качестве иммерсионного агента, б) через 20 мин после обработки, в) через 90 минут после обработки. Шкала соответствует 500

мкм



а

б

в

Рисунок 5 - ОКТ-изображения участка кожи человека in vivo: а) до обработки и нанесения смеси ГК и ПЭГ-400 в качестве иммерсионного агента, б) через 20 мин

после обработки, в) через 90 минут после обработки. Шкала соответствует 500

мкм

На рисунке 6 представлен график изменения оптической глубины зондирования при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 и смеси ГК/ПЭГ-400, соответственно.

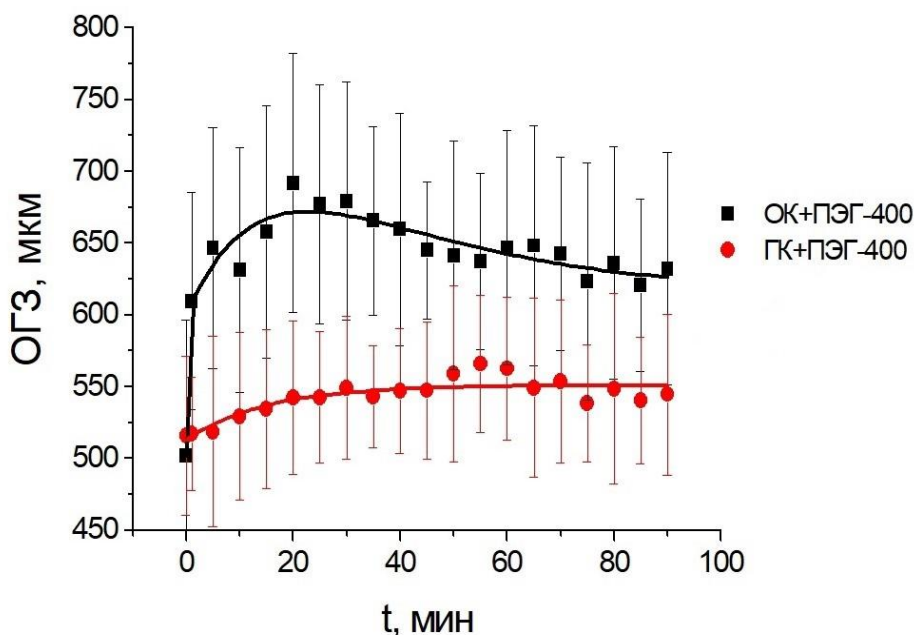


Рисунок 6 - Временные зависимости оптической глубины ОКТ-зондирования кожи человека *in vivo* при воздействии смесей ОК/ПЭГ-400 и ГК/ПЭГ-400.

Вертикальными отрезками обозначено стандартное отклонение.

Результаты исследования показали, что применение смеси ОК/ПЭГ-400 в качестве иммерсионного агента более эффективно, чем ГК/ПЭГ-400 [8].

Заключение

В ходе работы была изучена методика оптического просветления и проанализированы различные статьи по данной теме.

Было проведено исследование, направленное на разработку эффективного метода повышения оптического просветления кожи человека *in vivo* с использованием смесей олеиновой кислоты и полиэтиленгликоля-400 и видного раствора гиалуроновой кислоты и полиэтиленгликоля-400 в качестве иммерсионных агентов. Проведенные эксперименты показали, что оптическая

глубина зондирования при воздействии смеси ОК/ПЭГ-400 в качестве иммерсионного агента более эффективна, так как увеличение составило 1,43 раза по сравнению с использованием смеси ГК/ПЭГ-400 (в 1,08 раз).

Список литературы

1. Yu T., Qi Y., Gong H., Luo Q., Zhu D. Optical clearing for multiscale biological tissues // J. Biophotonics, Vol. 11(2), e201700187, 2018.
2. Тучин В.В. Оптика биологических тканей: методы рассеяния света в медицинской диагностике / В. В. Тучин // - М.: Физматлит, 2011. – 812 с.
3. Башкатов А.Н. Оптическое просветление биологических тканей - перспективы применения в медицинской диагностике и фототерапии / А.Н. Башкатов, Э.А. Генина, В.В. Тучин // Альманах клинической медицины. - 2008. - выпуск 17-1. - С. 39-42.
4. E. K. Volkova, I. Y. Yanina, E. A. Genina, A. N. Bashkatov, J. G. Konyukhova, A. P. Popov, E. S. Speranskaya, A. B. Bucharskaya, N. A. Navolokin, I. Y. Goryacheva, V. I. Kochubey, G. B. Sukhorukov, I. V. Meglinski, V. V. Tuchin, J. Biomed. Opt. 2018, 23, 026001.
5. Синичкин Ю.П. In vivo отражательная и флуоресцентная спектроскопия кожи человека / Ю.П. Синичкин, С.Р. Утц // Саратов: Изд-во Саратов. ун-та.- 2001.- 92 с.
6. Dawson J.B. Theoretical and experimental study of light absorption and scattering by in vivo skin / J.B. Dawson, D.J. Barker, D.J. Ellis, E. Grassam // Phys. Med. Biol.- 1980.- Vol. 25.-№ 4.- P. 695-709.
7. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency «Fitzpatrick skin phototype», Australian Government, arpana: [Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.arpana.gov.au>.
8. Чарыкова, М. Юсупова, С. М. Зайцев, А. Н. Башкатов, В. В. Тучин, Э. А. Генина «Исследование влияния комплексного физико-химического воздействия на оптическое просветление кожи *in vivo*» // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник статей седьмой Всероссийской научной школы-семинара 2020.